

別紙1-1

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 伊沢 俊太郎

論 文 題 目

REM sleep-active MCH neurons are involved in forgetting hippocampus-dependent memories

(レム睡眠中に活動するメラニン凝集ホルモン産生神経が海馬依存記憶の忘却を誘導する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

竹本 さやや 

名古屋大学教授

委員

山田 清文 

名古屋大学教授

委員

久場 博司 

名古屋大学教授

指導教授

山中 尊弘 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、視床下部に細胞体が局在するメラニン凝集ホルモン産生神経（MCH 神経）の組織学的検証および活動操作・記録を組み合わせたマウス実験より、MCH 神経が海馬への投射を介してレム睡眠時に記憶忘却を誘導することを特定した。順行性および逆行性の MCH 神経軸索走行の標識から、MCH 神経が海馬に密な軸索を持つことが示された。記憶行動神経において、MCH 神経活動の活性化/抑制により記憶成績の低下/向上が認められ、海馬での MCH 神経軸索を刺激することで海馬錐体細胞の活動は抑制された。MCH 神経は活動するタイミングに応じて覚醒時活動型とレム睡眠時活動型の二つの集団に大別され、睡眠状態特異的な MCH 神経活動抑制によって、レム睡眠時活動型の MCH 神経が特異的に記憶忘却の機能を持つことが示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. *MCH-tTA* マウスは十分に高い特異性で MCH 神経を標識していた。*MCH-tTA; tetO YCnano* マウスの脳全体の観察において、YCnano の蛍光を発する細胞は視床下部にのみ存在し、免疫染色によって、蛍光を発する細胞の  $99.07 \pm 0.37\%$  ( $n=3$ ) が MCH 神経であることが特定された。したがって、本マウスの海馬で密に観察された軸索のほぼ全てが MCH 神経の軸索だと結論される。
2. *MCH-tTA; tetO Chr2* マウスの海馬錐体細胞からホールセルパッチクランプ記録を行い、海馬領域の MCH 神経軸索を光刺激することで海馬錐体細胞の膜電位と発火頻度が低下したことから、MCH 神経は海馬への直接投射によって海馬錐体細胞の活動を抑制することが特定された。電位固定記録でグルタミン酸受容体の拮抗薬を投与した抑制性シナプス後電流記録では、抑制性シナプス後電流の大きさと頻度が上昇したことから、海馬錐体細胞は GABA によって活動が抑制されることが示された。MCH 神経はグルタミン酸作動性神経であるため、海馬の GABA インターニューロンが介在する経路で錐体細胞が抑制されると考えられる。MCH 神経は MCH ペプチドやグルタミン酸に加え多様な神経伝達物質を含有し、近年、投射先に応じたバリエーションも指摘がされている。本研究が焦点を当てている海馬に投射する MCH 神経は特異的な伝達物質を放出することで忘却の誘導に機能する可能性も想定される。
3. 海馬錐体細胞は、特定の経験や文脈に対応した細胞集団が同期して発火することで記憶を表象すると想定されている。MCH 神経が海馬錐体細胞の活動を抑制し、同期した発火が阻害されることで忘却が誘導されると考えられる。

本研究は、レム睡眠と記憶制御の関係性を解明する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	伊沢 俊太郎
試験担当者	主査	47年 さやか	副査 <sub>1</sub>	山田 清文
	副査 <sub>2</sub>	又場 博司	指導教授	山中 亨弘
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>MCH-tTA</i>マウスを利用した機能タンパク発現でのMCH神経特異性について</li> <li>2. MCH神経が海馬錐体細胞の活動抑制を引き起こすメカニズムについて</li> <li>3. 海馬錐体細胞の活動抑制が記憶忘却を誘導するメカニズムについて</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、神経性調節学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				